



# Роль фактора, индуцированного гипоксией, в регулировании кислородного гомеостаза в процессе репаративной регенерации в условиях скомпрометированной микроциркуляции

Измайлов С.Г.<sup>1,2</sup> • Бесчастнов В.В.<sup>1,2</sup> • Рябков М.Г.<sup>1,2</sup> • Леонтьев А.Е.<sup>1,2</sup> • Лукоянычев Е.Е.<sup>1,2</sup> • Багрянцев М.В.<sup>1,2</sup> • Орлинская Н.Ю.<sup>2</sup>

**Измайлов Сергей Геннадьевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней<sup>1,2</sup>

**Бесчастнов Владимир Викторович** – д-р мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней<sup>1,2</sup>

**Рябков Максим Георгиевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней<sup>1,2</sup>

**Леонтьев Андрей Евгеньевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней<sup>1,2</sup>

**Лукоянычев Егор Евгеньевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней<sup>1,2</sup>

**Багрянцев Максим Владимирович** – аспирант кафедры хирургических болезней<sup>1,2</sup>

✉ 605157, г. Нижний Новгород, ул. Березовская, 85а – 303, Российская Федерация.

Тел.: +7 (910) 132 03 99.

E-mail: maks-bagryancev@mail.ru

**Орлинская Наталья Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии<sup>2</sup>

Целью обзорной статьи стал поиск ответа на клинически важный вопрос о механизмах регуляции активности репаративной регенерации в гипоксических условиях и возможности воздействия на этот процесс. В исследованиях последних лет компенсированная гипоксия характеризуется как триггер, запускающий процессы регенерации, при этом центральным регулирующим фактором выступает цитокин HIF-1 (англ. hypoxia-inducible factor-1). Изменение концентрации этого протеина модулирует клеточную миграцию, ангиогенез и эпителиально-мезенхимальную интеграцию, стимулирует пролиферацию клеток эндотелия и фибробластов, играя основную роль в стимуляции заживления ран, особенно при исходно скомпрометированной микроциркуляции, например, на фоне сахарного диабета.

**Ключевые слова:** репаративная регенерация, HIF-1α, скомпрометированная микроциркуляция

**Для цитирования:** Измайлов СГ, Бесчастнов ВВ, Рябков МГ, Леонтьев АЕ, Лукоянычев ЕЕ, Багрянцев МВ, Орлинская НЮ. Роль фактора, индуцированного гипоксией, в регулировании кислородного гомеостаза в процессе репаративной регенерации в условиях скомпрометированной микроциркуляции. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):674–80. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-674-680.

Поступила 26.11.2016;

принята к публикации 10.11.2017

<sup>1</sup> ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода» Минздрава России; 603157, г. Нижний Новгород, ул. Березовская, 85а, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России; 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Российская Федерация

**В** результате взаимодействия органа или ткани с внешней средой неизбежно возникают их повреждения, ответом на которые становится регенерация – восстановление анатомической целостности органа или ткани после гибели структурных элементов. К частному случаю регенерации относится заживление ран, представляющее собой сложный многоступенчатый процесс, требующий

пространственно-структурной и временной регуляции взаимодействия клеточных и внеклеточных компонентов. При этом одним из ведущих факторов как в повреждении тканей, так и в процессе заживления ран выступает гипоксия.

Целью настоящего обзора стал поиск ответа на клинически важный вопрос о механизмах регуляции активности репаративной регенерации в гипоксических условиях и возможности воздействия



на эти процессы. В качестве источников, использованных для поиска данных, служили электронные базы Pubmed и Cochrane Library. В дополнение к этому проводился ручной поиск в журналах по соответствующей тематике и просмотр статей, указанных в списках литературы.

Известно, что гипоксия, то есть состояние, при котором клетки и ткани неадекватно обеспечиваются кислородом и не в состоянии участвовать в важных биологических процессах, определяет и осложняет течение многих патологических состояний. Выделяют гипоксию экзогенного и эндогенного характера: экзогенная гипоксия характеризуется снижением парциального давления кислорода в атмосферном воздухе, а гипоксия эндогенного типа включает в себя дыхательную, циркуляторную (сердечно-сосудистую), гемическую и тканевую [1, 2]. Циркуляторная гипоксия может носить и системный (при недостаточности сердечно-сосудистой системы), и локальный характер. Локальная циркуляторная гипоксия возникает при нарушении периферического кровообращения (при тромбозе, эмболии), в зоне ишемии, воспаления и т.д. [3]. Итогом любого вида гипоксии, включая циркуляторную, становится накопление ионов водорода, нарастание явлений метаболического ацидоза, дефицит аденозинтрифосфата, дезорганизация дыхательных ассамблей, что может приводить к необратимым последствиям [4].

В последнее время в литературе появляется все большее число публикаций, характеризующих гипоксию как пусковой момент в процессах репаративной регенерации и выявляющих положительную роль компенсированной гипоксии в процессах заживления ран. Раневой процесс сопровождается сложными многокомпонентными взаимодействиями клеточных элементов с необходимостью взаимосвязи между клетками. При изучении раневого процесса среди биологически активных веществ белковой природы были выделены так называемые факторы роста – высокоспециализированные протеины, признанные мощными медиаторами множества биологических процессов, протекающих в организме. Эти белки, а также некоторые другие цитокины принимают непосредственное участие в регуляции ответа организма на гипоксическое состояние. В ответ на гипоксию макрофаги освобождают хемотаксические факторы и выделяют факторы, важные для миграции и пролиферации клеток, ведущие к восстановлению тканей. К ним относят фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза (образования эмбриональной

сосудистой системы) и ангиогенеза (роста новых сосудов в уже существующей сосудистой системе), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- $\beta$ ) – мультифункциональный цитокин, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток [5, 6]. Важной составляющей раневого процесса считается формирование фиброзной ткани, которое инициируется миграцией фибробластов в область повреждения. Пролиферация и дифференцировка фибробластов также индуцируются различными факторами роста, например, FGF и TGF- $\beta$ , а степень экспрессии и активности этих белков может быть увеличена с помощью гипоксической микросреды [5]. Таким образом, в процессе эволюции в условиях необходимости восстановления поврежденных тканей сформировались механизмы адаптации, функцией которых служит приведение к соответствию концентрации кислорода, метаболических и энергетических потребностей клетки [7, 8].

В условиях низкого парциального давления кислорода в тканях организм противодействует этому состоянию, пытаясь восстановить кислородный гомеостаз в гипоксической среде. Основным регулятором клеточного ответа на гипоксию признан белок, называемый фактором, индуцируемым гипоксией (англ. hypoxia-inducible factor – HIF). Этот протеин представляет собой гетеродимерный белковый комплекс, состоящий из альфа и бета субъединиц. В отличие от HIF-1 $\beta$ , концентрация которого не регулируется наличием или отсутствием кислорода [9, 10], концентрация HIF-1 $\alpha$  прямо зависит от напряжения кислорода: вне гипоксии HIF-1 $\alpha$  быстро распадается, при этом период полураспада составляет менее 10 минут [11]. HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$  (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator – ARNT) образуют транскрипционный комплекс HIF-1, обеспечивающий клеточный ответ на уровне экспрессии генов. Содержание HIF-1 $\beta$  в клетках поддерживается на постоянном уровне, а HIF-1 $\alpha$  в условиях нормоксии гидроксигируется с помощью пролилгидроксилаз (PHD) и связывается с продуктом гена *VHL* (белок Гиппеля – Линдау), что вызывает убиквитин-зависимую деградацию комплекса в протеосомах [12, 13]. Отсутствие доступного кислорода для гидроксигирования стабилизирует HIF-1, увеличивая концентрацию этого белка и содействуя его транслокации в ядро клетки, где он активизирует целевые гены [14, 15], которые участвуют в адаптации клетки к гипоксии и выживании в условиях анаэробного гликолиза (VEGF и его

рецептора VEGFR2, ангиопоэтинов, NO-синтазы, PDGF-BB, TGF $\beta$ 3, эндотелина-1, металлопротеиназы). Гипоксия увеличивает экспрессию HIF-1. Этот фактор служит в качестве датчика гипоксии и активирует компенсаторные и адаптивные механизмы. HIF-1 $\alpha$ , будучи фактором транскрипции, в условиях гипоксии накапливается в эндотелиальных клетках и может связываться с промотором гена *VEGF* и вызывать экспрессию этого гена [16]. Доказано, что HIF, регулируя процессы адаптации к гипоксии, принимает активное участие в репаративной регенерации при заживлении ран [17–20], при этом отмечается прямая зависимость между концентрацией HIF и скоростью заживления ран [17, 21].

С целью разработки новых схем лечения ран и ишемических заболеваний интенсивно исследуется активация HIF с помощью ингибирования фермента PHD. Показано, что блокированием гидроксилирования HIF-1 химическим путем можно устранить отрицательный эффект гипергликемии и улучшить процесс заживления ран [22, 23]. Для воздействия на процессы заживления диабетических ран путем химической модуляции цитокинов (включая HIF-1 $\alpha$ ) исследовалась возможность использования лекарственного препарата дефероксамина [24]. Местное применение этого вещества способствовало усилению ангиогенеза и образованию коллагена в области дефекта тканей.

В поврежденной ткани регулирование ключевых процессов HIF-1 позволяет клетке эффективно адаптироваться к изменяющимся условиям и мобилизовать резервы для репаративной регенерации. HIF-1 – интегральный регулятор гомеостаза кислорода в тканях. Он управляет сотнями генов-мишеней, в том числе *VEGF*, и белками, связанными с глюкозой и энергетическим метаболизмом [25]. HIF-1 $\alpha$  был определен в качестве критического регулятора ответа на ишемические повреждения у неблагополучных относительно статуса микроциркуляции пациентов (болеющих диабетом и пожилых) [26].

Чтобы лучше понять роль этого регулятора гипоксии в коже, исследователи генерировали и оценивали фибробласт-специфичный HIF-1 на генетически модифицированных мышах. При помощи генной инженерии были получены мыши с отсутствием HIF-1 $\alpha$  на фибробластах. В группе нокаут-мышей и контрольной группе моделировали кожный лоскут и оценивали заживление и кровоснабжение ран. Результаты эксперимента продемонстрировали статистически значимо худшие результаты реваскуляризации ишемической ткани и заживления раны у нокаут-мышей

по HIF-1, что свидетельствует об огромной роли этого цитокина в активности ангиогенеза и репаративной регенерации. Выполнено исследование [18], направленное на изучение влияния основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor – bFGF) в сочетании с HIF-1 на частоту выживаемости кожного лоскута у крыс. После формирования кожного лоскута животным основной группы внутрибрюшинно вводили bFGF и HIF-1 в течение 5 дней. На 5-й день лечения площадь некротических тканей была значительно меньше в основной группе. Полученные данные говорят о том, что сочетание bFGF и HIF-1 ингибирует окислительный стресс и действие воспалительных факторов и влияет на частоту выживания кожного лоскута у крыс. Цитокин bFGF в сочетании с HIF-1 также активирует уровень экспрессии белка циклооксигеназы и VEGF в кожных лоскутах. Установлено, что HIF-1 – ключевой регулятор транскрипции для нескольких факторов ангиогенеза [27]. Индукция HIF-1 $\alpha$  вызывает экспрессию генов-мишеней, включая *VEGF*. HIF-1 $\alpha$  играет важную роль в локализации или «самонаведении» эндотелиальных прогениторных клеток на поврежденные ткани, обладающие низким напряжением кислорода. Положительное влияние HIF на процесс эпителизации отмечено в работе J. Kalucka и соавт. [19].

Недостаточное снабжение клеток и тканей кислородом – характерная особенность такого патологического состояния, как сахарный диабет. Диабетическая язва признана тяжелым осложнением этого заболевания и остается серьезной клинической проблемой из-за недостаточного понимания патогенетических механизмов ее развития. Последними исследованиями доказано, что гипоксические условия и нарушения клеточных ответов на гипоксию становятся существенными патогенетическими факторами задержки заживления диабетических язв [28]. Нарушение заживления ран при сахарном диабете характеризуется снижением ангиогенеза, уменьшением пролиферации и миграции фибробластов и кератиноцитов [29–31].

Дисбаланс цитокинов – один из ключевых факторов, ингибирующих репаративные процессы на фоне сахарного диабета. Местные мероприятия в виде хирургической обработки и последующей санации ран с помощью озонкислородной смеси позволяют снизить концентрации лишь некоторых медиаторов воспаления и не способны блокировать их подавляющее влияние на уровень системной продукции цитокинов. Именно поэтому предпринимаются попытки комбинированного



применения локальной санации раны в сочетании с системной иммунометаболической терапией (включающей аутогемотерапию с озоном) с целью устранения явлений дисбаланса цитокинов [32].

Как упоминалось выше, сегодня нет доступной эффективной стратегии лечения диабетических язв главным образом потому, что фундаментальные механизмы нарушений раневого процесса при сахарном диабете пока еще недостаточно изучены. Учитывая, что гипоксия играет важную роль в процессах заживления ран, несколько групп исследователей в эксперименте на животных пытались определить, как гипоксическое состояние и HIF-1-сигнальная активность влияют на замедленное заживление ран у больных диабетом. Первоначально S.B. Catrina и соавт. [29] и W. Gao и соавт. [33] сообщили, что состояния гипергликемии было достаточно, чтобы подавить индукцию HIF-1 в условиях гипоксии. В последующих исследованиях путем фармакологической стабилизации или генетической активации HIF-1 удалось улучшить заживление ран у больных диабетом мышей [22, 34]. Это подчеркивает клиническую актуальность стабилизации HIF-1 для управления раневым процессом на фоне сахарного диабета, имея в виду, что сосудистые нарушения и гипоперфузия крови считаются основным патогенетическим механизмом развития диабетической язвы. D.H. Yu и соавт. [35] изучили связь между белками IGF-1 и HIF-1 $\alpha$  и скоростью заживления диабетических язв. Они отметили, что концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), критически важного медиатора восстановления тканей, значительно уменьшается в диабетических язвах. Кроме того, снижение уровня HIF-1 $\alpha$  связано с нарушением заживления ран у больных диабетом мышей. Авторы представили доказательства того, что IGF-1 регулирует синтез HIF-1 $\alpha$  и активность заживления ран. Улучшение заживления диабетических ран путем добавления рекомбинантного IGF-1 белка также было сопряжено с увеличением синтеза HIF-1 $\alpha$  в естественных условиях. Наряду с этим, ухудшение процесса неоваскуляризации на фоне гипергликемии ассоциировалось с дефектом трансактивации HIF-1 $\alpha$  и транскрипционного фактора регулирования VEGF. H. Thangarajah и соавт. [36] представили дополнительные данные, демонстрирующие, что в условиях гипергликемии нарушается не только стабильность, но и функция HIF-1, а диабет может быть причиной гипоксии артериальной стенки вплоть до образования сосудистых поражений. W. Gao и соавт. [33] выясняли, существует ли взаимосвязь между

динамической гипергликемией и главным регулятором гипоксии – HIF-1 в процессе индуцированного гипоксией сосудистого роста мышечных клеток *in vitro*. Хроническая гипоксия стимулировала апоптоз и ингибировала пролиферацию в присутствии нормальной концентрации глюкозы. В условиях гипергликемии значительно ослаблялся гипоксически-индуцированный рост сосудов. Гипергликемия также подавляла экспрессию HIF-1. Эти результаты доказывают, что гипергликемия замедляет индуцированный гипоксией рост клеток сосудов с помощью ингибирования экспрессии и активности HIF-1.

Стабильность и функция HIF-1 регулируются кислородзависимыми растворимыми гидроксилазами. Исследованиями I.R. Botusan и соавт. [22] показано, что гипергликемия *in vitro* и *in vivo* влияет на стабильность и активность HIF-1 в результате подавления экспрессии генов-мишеней для HIF-1, необходимых для заживления ран. Тем не менее путем блокирования HIF-1 гидроксилирования с помощью химического торможения можно обратить вспять этот отрицательный эффект гипергликемии и улучшить процесс заживления ран (то есть гранулирование, васкуляризацию, регенерацию эпидермиса и набор эндотелиальных предшественников).

Для преодоления негативного воздействия гипоксии предложено использовать явление гипоксического прекондиционирования. Сущность этого феномена заключается в кратковременном неповреждающем воздействии гипоксии на органы или ткани, которое не приводит к структурно-функциональным нарушениям, но вызывает адаптацию органов или тканей к последующим более тяжелым повреждающим воздействиям [37]. Как показано исследованиями последних лет, в механизмы гипоксического прекондиционирования вовлечены HIF-1 $\alpha$  [31].

Таким образом, компенсированная гипоксия имеет большое значение в заживлении ран, так как она играет ключевую роль в регуляции основных процессов, участвующих в регенерации тканей, а HIF-1 – критический фактор, управляющий адаптивными реакциями к гипоксии. Стабилизация HIF-1 представляется необходимым и достаточным условием для стимулирования заживления ран в условиях скомпрометированной микроциркуляции. Увеличение концентрации HIF-1 $\alpha$  сопровождается активацией компенсаторных механизмов устойчивости к гипоксическому стрессу, при этом возможны различные пути воздействия на процесс накопления HIF-1 $\alpha$  в тканях. ©

#### Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



## Литература

1. Косолапов ВА, Спасов АА, Островский ОВ. Изучение защитного действия антиоксидантных веществ при гипобарической гипоксии у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных. В: Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. Материалы конференции. Санкт-Петербург, 01–03 марта 1994 г. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 1994. с. 48.
2. Лукьянова ЛД. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997;124(9):244–54.
3. Рябов ГА. Синдромы критических состояний. М.: Медицина; 1994. 368 с.
4. Лукьянова ЛД, Кирова ЮИ, Сукоян ГВ. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. Биологические мембраны. 2012;29(4):238–52.
5. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. Clin Dermatol. 2007;25(1): 9–18. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.
6. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. J Immunol. 2005;175(10):6257–63. doi: 10.4049/jimmunol.175.10.6257.
7. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell. 2012;148(3): 399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
8. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 $\alpha$ . Cell Death Differ. 2008;15(4):621–7. doi: 10.1038/cdd.2008.12.
9. Hoffman EC, Reyes H, Chu FF, Sander F, Conley LH, Brooks BA, Hankinson O. Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor. Science. 1991;252(5008):954–8. doi: 10.1126/science.1852076.
10. Labrecque MP, Prefontaine GG, Beischlag TV. The aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) family of proteins: transcriptional modifiers with multi-functional protein interfaces. Curr Mol Med. 2013;13(7):1047–65. doi: 10.2174/15665240113139990042.
11. Berra E, Roux D, Richard DE, Pouyssegur J. Hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ ) escapes O(2)-driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm. EMBO Rep. 2001;2(7):615–20. doi: 10.1093/embo-reports/kve130.
12. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. Nature. 1999;399(6733):271–5. doi: 10.1038/20459.
13. Ohh M, Park CW, Ivan M, Hoffman MA, Kim TY, Huang LE, Pavletich N, Chau V, Kaelin WG. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. Nat Cell Biol. 2000;2(7):423–7. doi: 10.1038/35017054.
14. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. Mol Cell Biol. 1992;12(12):5447–54. doi: 10.1128/MCB.12.12.5447.
15. Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. J Biol Chem. 1993;268(29):21513–8.
16. Ahluwalia A, Tarnawski AS. Critical role of hypoxia sensor – HIF-1 $\alpha$  in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing. Curr Med Chem. 2012;19(1):90–7. doi: 10.2174/092986712803413944.
17. Andrikopoulou E, Zhang X, Sebastian R, Marti G, Liu L, Milner SM, Harmon JW. Current Insights into the role of HIF-1 in cutaneous wound healing. Curr Mol Med. 2011;11(3): 218–35. doi: 10.2174/156652411795243414.
18. Chen GJ, Chen YH, Yang XQ, Li ZJ. Nano-microcapsule basic fibroblast growth factor combined with hypoxia-inducible factor-1 improves random skin flap survival in rats. Mol Med Rep. 2016;13(2):1661–6. doi: 10.3892/mmr.2015.4699.
19. Kalucka J, Ettinger A, Franke K, Mamlouk S, Singh RP, Farhat K, Muschter A, Olbrich S, Breier G, Katschinski DM, Huttner W, Weidemann A, Wielockx B. Loss of epithelial hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2 accelerates skin wound healing in mice. Mol Cell Biol. 2013;33(17):3426–38. doi: 10.1128/MCB.00609-13.
20. Ruthenborg RJ, Ban JJ, Wazir A, Takeda N, Kim JW. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1. Mol Cells. 2014;37(9):637–43. doi: 10.14348/molcells.2014.0150.
21. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Renert RC, McArdle A, Paik KJ, Duscher D, Gurtner GC, Lorenz HP, Longaker MT. The role of hypoxia-inducible factor in wound healing. Adv Wound Care (New Rochelle). 2014;3(5):390–9. doi: 10.1089/wound.2013.0520.
22. Botusan IR, Sunkari VG, Savu O, Catrina AI, Grünler J, Lindberg S, Pereira T, Ylä-Herttuala S, Poellinger L, Brismar K, Catrina SB. Stabilization of HIF-1 $\alpha$  is critical to improve wound healing in diabetic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(49):19426–31. doi: 10.1073/pnas.0805230105.
23. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. Acta Physiol (Oxf). 2013;208(2):148–65. doi: 10.1111/apha.12096.
24. Ram M, Singh V, Kumawat S, Kumar D, Lingaraju MC, Uttam Singh T, Rahal A, Tandan SK, Kumar D. Deferoxamine modulates cytokines and growth factors to accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats. Eur J Pharmacol. 2015;764:9–21. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.029.
25. Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. Biochem J. 2007;405(1):1–9. doi: 10.1042/BJ20070389.
26. Duscher D, Maan ZN, Whittam AJ, Sorkin M, Hu MS, Walmsley GG, Baker H, Fischer LH, Januszyk M, Wong VW, Gurtner GC. Fibroblast-specific deletion of hypoxia inducible factor-1 critically impairs murine cutaneous neovascularization and wound healing. Plast Reconstr Surg. 2015;136(5):1004–13. doi: 10.1097/PRS.0000000000001699.
27. Leung KW, Ng HM, Tang MK, Wong CC, Wong RN, Wong AS. Ginsenoside-Rg1 mediates a hypoxia-independent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  to promote angiogenesis. Angiogenesis. 2011;14(4):515–22. doi: 10.1007/s10456-011-9235-z.
28. Pichu S, Sathiyamoorthy J, Krishnamoorthy E, Umapathy D, Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract. 2015;109(3):533–40. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.014.
29. Catrina SB, Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32 Suppl 1:179–85. doi: 10.1002/dmrr.2742.
30. García-Martín R, Alexaki VI, Qin N, Rubín de Celis MF, Economopoulou M, Ziogas A, Gercken B, Kotlabova K, Phieler J, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Breier G, Blüher M, Hampe J, El-Armouch A, Chatzigeorgiou A, Chung KJ, Chavakis T. Adipocyte-specific hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  deficiency exacerbates obesity-induced brown adipose tissue dysfunction and metabolic dysregulation. Mol Cell Biol. 2015;36(3):376–93. doi: 10.1128/MCB.00430-15.
31. Heyman SN, Leibowitz D, Mor-Yosef Levi I, Liberman A, Eisenkraft A, Alcalai R, Khamaisi M, Rosenberger C. Adaptive response to hypoxia and remote ischaemia pre-conditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine. Acta Physiol (Oxf). 2016;216(4):395–406. doi: 10.1111/apha.12613.
32. Винник ЮС, Салмина АБ, Теплякова ОВ, Дробушевская АИ, Пожиленкова ЕА, Моргунов АВ, Шапран МВ, Коваленко АО. Комбинированная озонотерапия в лечении инфекционных заболеваний мягких тканей у больных сахарным диабетом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;2(63–9): doi: 10.17116/hirurgia2015263-69.
33. Gao W, Ferguson G, Connell P, Walshe T, Murphy R, Birney YA, O'Brien C, Cahill PA. High glucose concentrations alter hypoxia-induced



control of vascular smooth muscle cell growth via a HIF-1alpha-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(3):609–19. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.12.006.

34. Zhang X, Yan X, Cheng L, Dai J, Wang C, Han P, Chai Y. Wound healing improvement with PHD-2 silenced fibroblasts in diabetic mice. *PLoS One.* 2013;8(12):e84548. doi: 10.1371/journal.pone.0084548.

## References

1. Kosolapov VA, Spasov AA, Ostrovskiy OV. Evaluation of the protective effects of antioxidants during hypobaric hypoxia in the animals with high and low resistance to hypoxia. In: *Antihypoxants and actoprotectors: results and outlook. Abstracts of the Conference.* Saint Petersburg, March 1–3, 1994. Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy; 1994. p. 48. Russian.
2. Lukyanova LD. Bioenergetic hypoxia: Definition, mechanisms, and methods of correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1997;124(3):835–43.
3. Ryabov GA. *Syndromes of critical states.* Moscow: Meditsina; 1994. 368 p. Russian.
4. Lukyanova LD, Kirova Yul, Sukoyan GV. Signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and its role in systemic regulation. *Biologicheskie membrany.* 2012;29(4):238–52. Russian.
5. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1): 9–18. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.
6. Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J Immunol.* 2005;175(10):6257–63. doi: 10.4049/jimmunol.175.10.6257.
7. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012;148(3): 399–408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
8. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1alpha. *Cell Death Differ.* 2008;15(4):621–7. doi: 10.1038/cdd.2008.12.
9. Hoffman EC, Reyes H, Chu FF, Sander F, Conley LH, Brooks BA, Hankinson O. Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor. *Science.* 1991;252(5008):954–8. doi: 10.1126/science.1852076.
10. Labrecque MP, Prefontaine GG, Beischlag TV. The aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) family of proteins: transcriptional modifiers with multi-functional protein interfaces. *Curr Mol Med.* 2013;13(7):1047–65. doi: 10.2174/15665240113139990042.
11. Berra E, Roux D, Richard DE, Pouyssegur J. Hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 alpha) escapes O(2)-driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm. *EMBO Rep.* 2001;2(7): 615–20. doi: 10.1093/embo-reports/kve130.
12. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271–5. doi: 10.1038/20459.
13. Ohh M, Park CW, Ivan M, Hoffman MA, Kim TY, Huang LE, Pavletich N, Chau V, Kaelin WG. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol.* 2000;2(7):423–7. doi: 10.1038/35017054.
14. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992;12(12):5447–54. doi: 10.1128/MCB.12.12.5447.
15. Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem.* 1993;268(29):21513–8.
16. Ahluwalia A, Tarnawski AS. Critical role of hypoxia sensor – HIF-1α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing. *Curr Med Chem.* 2012;19(1):90–7. doi: 10.2174/092986712803413944.
17. Andrikopoulou E, Zhang X, Sebastian R, Marti G, Liu L, Milner SM, Harmon JW. Current Insights into the role of HIF-1 in cutaneous wound healing. *Curr Mol Med.* 2011;11(3): 218–35. doi: 10.2174/156652411795243414.
18. Chen GJ, Chen YH, Yang XQ, Li ZJ. Nano-microcapsule basic fibroblast growth factor combined with hypoxia-inducible factor-1 improves random skin flap survival in rats. *Mol Med Rep.* 2016;13(2):1661–6. doi: 10.3892/mmr.2015.4699.
19. Kalucka J, Ettinger A, Franke K, Mamlouk S, Singh RP, Farhat K, Muschter A, Olbrich S, Breier G, Katschinski DM, Huttner W, Weidemann A, Wielockx B. Loss of epithelial hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2 accelerates skin wound healing in mice. *Mol Cell Biol.* 2013;33(17):3426–38. doi: 10.1128/MCB.00609-13.
20. Ruthenborg RJ, Ban JJ, Wazir A, Takeda N, Kim JW. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1. *Mol Cells.* 2014;37(9):637–43. doi: 10.14348/molcells.2014.0150.
21. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Rennert RC, McArdle A, Paik KJ, Duscher D, Gurtner GC, Lorenz HP, Longaker MT. The role of hypoxia-inducible factor in wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(5):390–9. doi: 10.1089/wound.2013.0520.
22. Botusan LR, Sunkari VG, Savu O, Catrina AI, Grünler J, Lindberg S, Pereira T, Ylä-Herttuala S, Poellinger L, Brismar K, Catrina SB. Stabilization of HIF-1alpha is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(49):19426–31. doi: 10.1073/pnas.0805230105.
23. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;208(2):148–65. doi: 10.1111/apha.12096.
24. Ram M, Singh V, Kumawat S, Kumar D, Lingaraju MC, Uttam Singh T, Rahal A, Tandan SK, Kumar D. Deferoxamine modulates cytokines and growth factors to accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2015;764:9–21. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.029.
25. Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochem J.* 2007;405(1):1–9. doi: 10.1042/BJ20070389.
26. Duscher D, Maan ZN, Whittam AJ, Sorkin M, Hu MS, Walmsley GG, Baker H, Fischer LH, Januszzyk M, Wong VW, Gurtner GC. Fibroblast-specific deletion of hypoxia inducible factor-1 critically impairs murine cutaneous neovascularization and wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(5):1004–13. doi: 10.1097/PRS.0000000000001699.
27. Leung KW, Ng HM, Tang MK, Wong CC, Wong RN, Wong AS. Ginsenoside-Rg1 mediates a hypoxia-independent upregulation of hypoxia-inducible factor-1α to promote angiogenesis. *Angiogenesis.* 2011;14(4):515–22. doi: 10.1007/s10456-011-9235-z.
28. Pichu S, Sathiyamoorthy J, Krishnamoorthy E, Umopathy D, Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(3):533–40. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.014.
29. Catrina SB, Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of



- diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:179–85. doi: 10.1002/dmrr.2742.
30. Garcia-Martín R, Alexaki VI, Qin N, Rubín de Celis MF, Economopoulou M, Ziogas A, Gercken B, Kotlabova K, Phieler J, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Breier G, Blüher M, Hampe J, El-Armouche A, Chatzigeorgiou A, Chung KJ, Chavakis T. Adipocyte-specific hypoxia-inducible factor 2α deficiency exacerbates obesity-induced brown adipose tissue dysfunction and metabolic dysregulation. *Mol Cell Biol.* 2015;36(3):376–93. doi: 10.1128/MCB.00430-15.
31. Heyman SN, Leibowitz D, Mor-Yosef Levi I, Liberman A, Eisenkraft A, Alcalai R, Khamaisi M, Rosenberger C. Adaptive response to hypoxia and remote ischaemia pre-conditioning: a new hypoxia-inducible factors era in clinical medicine. *Acta Physiol (Oxf).* 2016;216(4):395–406. doi: 10.1111/apha.12613.
32. Vinnik IuS, Salmina AB, Tepliakova OV, Drobushvskaia AI, Pozhilenkova EA, Morgun AV, Shapran MV, Kovalenko AO. The results of combined ozone therapy using in complex treatment of soft tissues infections in patients with diabetes mellitus type II. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2015;(2):63–9. Russian. doi: 10.17116/hirurgia2015263-69.
33. Gao W, Ferguson G, Connell P, Walshe T, Murphy R, Birney YA, O'Brien C, Cahill PA. High glucose concentrations alter hypoxia-induced control of vascular smooth muscle cell growth via a HIF-1α-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(3):609–19. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.12.006.
34. Zhang X, Yan X, Cheng L, Dai J, Wang C, Han P, Chai Y. Wound healing improvement with PHD-2 silenced fibroblasts in diabetic mice. *PLoS One.* 2013;8(12):e84548. doi: 10.1371/journal.pone.0084548.
35. Yu DH, Mace KA, Hansen SL, Boudreau N, Young DM. Effects of decreased insulin-like growth factor-1 stimulation on hypoxia inducible factor 1-α protein synthesis and function during cutaneous repair in diabetic mice. *Wound Repair Regen.* 2007;15(5):628–35. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00274.x.
36. Thangarajah H, Vial IN, Grogan RH, Yao D, Shi Y, Januszyk M, Galiano RD, Chang EI, Galvez MG, Glotzbach JP, Wong VW, Brownlee M, Gurtner GC. HIF-1α dysfunction in diabetes. *Cell Cycle.* 2010;9(1):75–9. doi: 10.4161/cc.9.1.10371.
37. Cadet JL, Krasnova IN. Cellular and molecular neurobiology of brain preconditioning. *Mol Neurobiol.* 2009;39(1):50–61. doi: 10.1007/s12035-009-8051-6.

## The role of hypoxia-induced factor in the regulation of oxygen homeostasis during reparative regeneration in compromised microcirculation

Izmaylov S.G.<sup>1,2</sup> • Beschastnov V.V.<sup>1,2</sup> • Ryabkov M.G.<sup>1,2</sup> •  
Leont'ev A.E.<sup>1,2</sup> • Lukoyanychev E.E.<sup>1,2</sup> • Bagryantsev M.V.<sup>1,2</sup> •  
Orlinskaya N.Yu.<sup>2</sup>

The aim of the present review is to find an answer to the clinically important question on the mechanisms regulating the activity of reparative regeneration in hypoxic conditions and potential ways to modify this process. In the recent studies, compensated hypoxia is characterized as a trigger for the regeneration, with the central regulating factor being the member of the cytokine family, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Changes in the concentration of this protein modulates cell migration, angiogenesis and epithelial-mesenchymal integration; it also stimulates the proliferation of endothelial cells and fibroblasts, playing a major role in the stimulation of wound healing, especially with compromised microcirculation, for example, diabetes mellitus.

**Key words:** reparative regeneration, HIF-1α, compromised microcirculation

**For citation:** Izmaylov SG, Beschastnov VV, Ryabkov MG, Leont'ev AE, Lukoyanychev EE, Bagryantsev MV, Orlinskaya NYu. The role of hypoxia-induced factor in the regulation of oxygen homeostasis during reparative regeneration in compromised microcirculation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):674–80. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-674-680.

Received 26 November 2016;  
accepted 10 November 2017

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Izmaylov Sergey G.** – MD, PhD, Professor, Chair of Surgical Diseases<sup>1,2</sup>

**Beschastnov Vladimir V.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgical Diseases<sup>1,2</sup>

**Ryabkov Maksim G.** – MD, PhD, Professor, Chair of Surgical Diseases<sup>1,2</sup>

**Leont'ev Andrey E.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgical Diseases<sup>1,2</sup>

**Lukoyanychev Egor E.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgical Diseases<sup>1,2</sup>

**Bagryantsev Maksim V.** – PhD Student, Chair of Surgical Diseases<sup>1,2</sup>

✉ 85a – 303 Berezovskaya ul., Nizhniy Novgorod, 605157, Russian Federation.

Tel.: +7 (910) 132 03 99.

E-mail: maks-bagryantsev@mail.ru

**Orlinskaya Natal'ya Yu.** – MD, PhD, Professor, Chair of Pathological Anatomy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No 30 of Moscow District (Nizhniy Novgorod); 85a Berezovskaya ul., Nizhniy Novgorod, 605157, Russian Federation

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy; 10/1 Minina i Pozharskogo ploshchad', Nizhniy Novgorod, 603950, Russian Federation